Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek

KALLIKREIN-SEKRETION DER PAROTIS DES MENSCHEN BEI ESSENTIELLER, RENOPARENCHYMALER UND ADRENOMEDULLÄRER HYPERTONIE SOWIE BEI NIERENINSUFFIZIENZ

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Georg Stürmer

aus Würzburg

Würzburg, 26.6.1981

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek

KALLIKREIN-SEKRETION DER PAROTIS DES MENSCHEN BEI ESSENTIELLER, RENOPARENCHYMALER UND ADRENOMEDULLÄRER HYPERTONIE SOWIE BEI NIERENINSUFFIZIENZ

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Georg Stürmer
aus Würzburg

Würzburg, 26.6.1981

Referent: Professor Dr. med. A. Heidland

Korreferent: Professor Dr. med. K. Kochsiek

Dekan: Professor Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 30.7.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meiner Mutter

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0150

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Methodik	6
	A. Materialien	6
	B. Patientengruppen	9
	C. Statistik	11
III.	Ergebnisse	13
IV.	Diskussion	29
V.	Zusammenfassung	32
VI.	Literaturverzeichnis	33

I. EINLEITUNG

Herz- und Kreislauferkrankungen stehen mit Abstand an der Spitze der Todesursachen in Deutschland. In den letzten 40 Jahren hat sich die Mortalität durch cardio-vasculäre Erkrankungen nahezu verdoppelt. Pro Jahr erkranken in der BRD ca. 1/4 Million Männer und Frauen an Komplikationen des Herz- und Kreislaufsystems. Einen der wichtigsten pathogenetischen Faktoren hierzu stellt die Hypertonie dar, an der 15 - 20 % der Bevölkerung leiden.

Trotz jahrzehntelanger Forschung ist die Pathogenese der essentiellen Hypertonie noch weitgehend ungeklärt. Sie ist wahrscheinlich multifaktoriell bedingt. Diskutiert werden Änderungen in der Elektrolythomöostase, humorale, zentrale und periphere Faktoren, Störungen des Baroreflex-Mechanismus sowie Strukturveränderungen im Arteriolenbereich. In jüngster Zeit rückt das Konzept einer gestörten Funktion der Vasodepressoren, zu denen vor allem das Prostaglandin- und das Killikrein-Kinin-System (KKS) gehören, in den Blickpunkt der Betrachtungen.

Bereits vor mehr als 40 Jahren wurde auf eine verminderte renale Kallikrein-Exkretion bei Hypertonie hingewiesen (14). 1971 ist dieser Befund bestätigt worden (28, 39). So fand man die renale Kallikrein-Exkretion bei Patienten mit essentieller, renovasculärer und renoparenchymaler Hypertonie erniedrigt und bei primärem Aldosteronismus erhöht. Wenn auch Untersuchungen der letzten Jahre zeigen, daß diese Alteration nicht bei jedem Hypertoniker auftritt, so ist doch der Befund unbestritten.

Kallikreine gehören neben Trypsin, Plasmin und einigen noch nicht näher beschriebenen Enzymen aus Leukozyten und Fibroblasten zur Gruppe der Kininogenasen. Sie setzen aus Kininogensubstraten Kininpeptide, d.h. Bradykinin, Kallidin (Lys-Bradykinin) und Met-Lys-Bradykinin frei. Sie kommen bei allen Säugetieren in plasmatischer und glandulärer Form vor. Letztere

sind in den exokrinen Drüsen und den Nieren, einschließlich ihrer Sekrete, lokalisiert. In den Mundspeicheldrüsen liegen glanduläre Kallikreine in aktiver Form, im Pankreas als Prokallikrein vor. In Darm, Niere und Harn wird Kallikrein sowohl in aktiver, als auch in aktivierbarer Form gefunden.

Kinine besitzen - möglicherweise über eine cAMP- bzw. cGMP-Aktivierung - ein breites Spektrum pharmakologischer Wirkungen. Ob diese Effekte direkt zustandekommen oder darauf zurückzuführen sind, daß Kinine über die Aktivierung der Phospholipase A_2 eine wichtige Rolle bei der Prostaglandinsynthese spielen, ist noch nicht endgültig geklärt. In niedriger Dosierung fördern Kinine die zelluläre Glucoseaufnahme. In höheren Dosen steigern sie die Kapillarpermeabilität, Ödembildung, Schmerzempfindung sowie die Kontraktion bzw. Relaxation extravaskulärer glatter Muskulatur. Sie erhöhen die Nierendurchblutung und möglicherweise indirekt die Natriurese. Bradykinin dilatiert Arteriolen und konstringiert Venolen - offenbar infolge Freisetzung verschiedener Prostaglandine. Damit kommt den Kininen als potente Vasodilatatoren sehr wahrscheinlich für die Regulation des Gefäßwiderstandes und des Blutdruckes große Bedeutung zu.

Die Minderausscheidung von Kallikrein im Urin erfährt in ihrer Aussagekraft eine Einschränkung, da durch Reduktion der effektiven Nierenmasse infolge vaskulärer oder entzündlicher Veränderungen im Rahmen der Grunderkrankung eine verminderte Kallikrein-Exkretion möglich sein kann. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, Studien zur Aktivität des Kallikrein-Kinin-Systems an anderen, in die Hypertonie - Pathogenese primär nicht involvierten Organen durchzuführen.

Die großen Mundspeicheldrüsen bieten für pathophysiologische und pharmakologische Studien eine Reihe von Vorzügen: Sie enthalten quantifizierbare Mengen an Kallikrein, die in das Ganglumen sezerniert werden. Zudem bestehen strukturelle und funktionelle Ähnlichkeiten zwischen dem Parotisgang und dem distalen Nierentubulus; nach immunhistochemischen Untersuchungen (46)

findet sich Kallikrein sowohl in den Streifenstücken der Speicheldrüsen, als auch im distalen Nierentubulus jeweils an der luminalen Zellseite. Weiterhin ist der Ausführungsgang der Parotis in der Mundhöhle leicht zugänglich, wodurch die Speichelkollektion für den Patienten wenig belastend ist.

In der vorliegenden Arbeit sollte Stellung bezogen werden, inwieweit die Kallikrein-Sekretion in anderen Organen, die primär nicht an der Hypertonie-Pathogenese beteiligt sind, bei Hypertonie verändert sind. Aus diesem Grunde wurden Untersuchungen zur Pathophysiologie der Kallikrein-Sekretion im Gangsystem der Parotis bei essentieller, renoparenchymaler und adrenomedullärer Hypertonie durchgeführt; von Interesse war ferner, inwieweit Interaktionen zwischen Flußratenbezogenem Kallikrein und dem Natrium-Kalium-Transport in der Parotis bestehen.

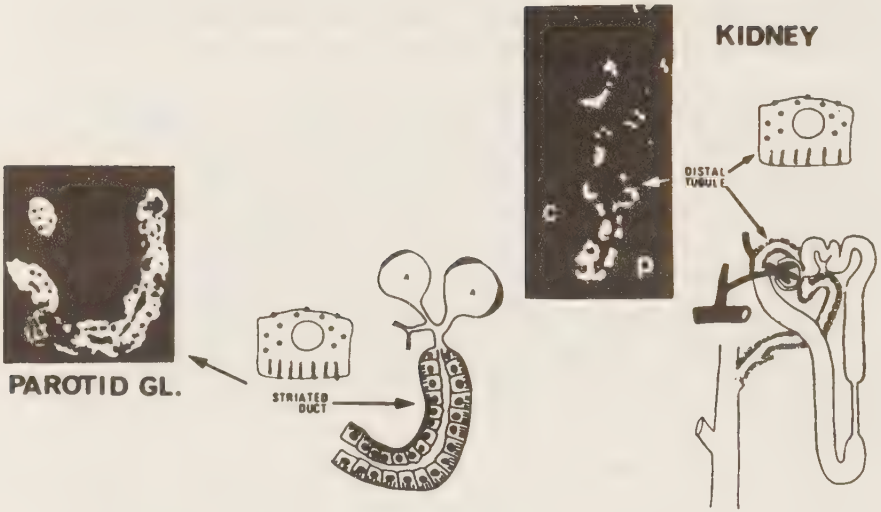


Abb.1: Immunhistochemische Untersuchungen zur Lokalisation von Kallikrein im Gangsystem von Parotis und Niere bei der Ratte.

Kallikrein ist am apikalen Pol der Streifenstücke in den Ausführungsgängen der Parotis sowie an der luminalen Seite des distalen Nierentubulus lokalisiert (Orstavik 1978). Das Enzym wird in diesen Zellstrukturen gebildet (Nustad et al. 1975, 1978).

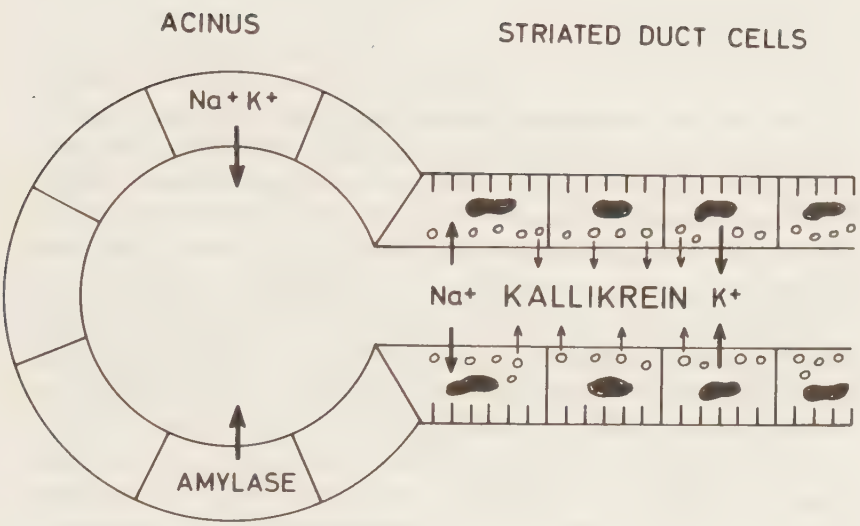


Abb.2: Schematische Darstellung von Kallikrein- und Kalium-Sekretion, bzw. Natrium-Rückresorption im Gangsystem der Parotis.

In den Streifenstücken der Parotis wird Natrium reabsorbiert, Kalium und Kallikrein sezerniert.

II. METHODIK

A. MATERIALIEN

Die Methode zur kontinuierlichen Kollektion von Parotisspeichel beim Menschen wurde modifiziert nach KREUSER et al. (1972) durchgeführt. Hierbei saßen die Probanden in einem Zahnarztstuhl, der eine ausreichende Fixation des Kopfes erlaubte. Zur Speichelentnahme wurde der Ductus Stenoni mit einer dünnen Sonde geweitet und dann ein konisch zugeschnittener, dem Ausführungsgang angepaßter Polyäthylenschlauch 20 bis 30 mm tief in den Parotisgang eingeführt und an der Unterlippe unter geringgradiger Spannung fixiert. Zur Entlastung der Kiefermuskulatur wurde eine zahnärztliche Mundsperre benutzt.

Der Katheter wies einen Außendurchmesser von 1,0 mm und einen Innendurchmesser von 0,8 mm auf. Die Herstellung der Katheter geschah wie folgt: Ein ca. 10 cm langer Polyäthylenschlauch wurde über dem Bunsenbrenner erhitzt und dabei auseinander gezogen; der nunmehr dünnere Mittelteil wurde mit einer Schere auseinander geschnitten, wodurch zwei an einem Ende konisch zulaufende Katheter entstanden.

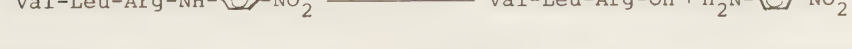
Über ein Schlauchsystem war der Katheter mit einem Dreiwegehahn verbunden, an dessen Ausgängen graduierte Pipetten angeschlossen waren. Der Totraum des Schlauchsystems betrug ca. 1,5 ml. Aus der Auffüllzeit der Pipette ließ sich die Flußrate (FR) berechnen. Der von den übrigen Mundspeicheldrüsen gebildete Speichel wurde kontinuierlich abgesaugt.

Die Speichelsekretion wurde parasympathomimetisch durch subkutane Injektion von Pilocarpin (0,15 mg/kg Körpergewicht) bzw. durch Zitrat stimuliert. Die Speichelsammlung erstreckte sich über einen Zeitraum von ca. 60 Minuten, wobei 10 bis 15 Proben gewonnen wurden. Die ersten beiden Proben wurden verworfen, die übrigen in verschließbaren PVC-Behältnissen aufgefangen und unmittelbar nach Versuchsende analysiert.

Die Untersuchungen erfolgten morgens zwischen 8.00 und 11.00 Uhr, um einen Tagesrhythmus, wie er für die renale Kallikreinausscheidung beschrieben ist (66), auszuschließen, sowie unter Ruhe-Nüchternbedingungen. Die Probanden waren über Zweck und Risiko der Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihre Zustimmung zum Experiment. Patienten mit Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, maligner Hypertonie oder Hochdruck (WHO-Schweregrad III) wurden von den Untersuchungen ausgeschlossen. Alle Probanden bekamen über mindestens 3 Tage eine Standardkost, die im Mittel 5 - 10 g NaCl pro Tag enthielt.

Die Speichelentnahmen waren bei entsprechender Untersuchungstechnik für den Probanden schmerzlos und wenig belastend. Als unangenehm wurden im Einzelfall starkes Schwitzen genannt. An Nebenwirkungen traten in den 150 durchgeführten Untersuchungen bei 4 Patienten Kreislaufdysregulationen auf, die durch entsprechende Lagerung ausreichend behandelt werden konnten.

Die Analyse des Speichelkallikreins erfolgte mit dem chromogenen Substrat S 2266 der Firma Kabi, modifiziert nach AMUNDSEN et al. (3). Dieses Substrat besteht aus einem Tripeptid (Val-Leu-Arg), an das über eine NH-Brücke eine Nitroanilingruppe gekoppelt ist. Kallikrein spaltet in einer enzymatischen Reaktion diese Gruppe vom Trägerprotein ab:



Das Prinzip der Aktivitätsbestimmung besteht aus einer unterschiedlichen Lichtabsorption der p-Nitroanilingruppe (pNA) und dem Substrat. Die Menge an gebildetem pNA ist direkt proportional der Kallikreinkonzentration und der Zeit t. Somit ergibt der Grad der Extinktion, die bei 405 nm gemessen wird, ein Maß für die Konzentration an freiem Kallikrein.

Der Nullabgleich erfolgte durch einen Parallelansatz, dem der Proteinaseninhibitor Trasylol^{R} (Aprotinin) zugesetzt war.

Die Analytik von AMUNDSEN et al. bezog sich auf Urinkalli-

krein; im Speichel ist jedoch die Kallikreinkonzentration etwa um den Faktor 10 höher als im Urin, so daß unter diesen Bedingungen im Zustand der Substratsättigung gearbeitet worden wäre. AMUNDSEN gab als Multiplikator der Extinktion im Urin den Faktor von 8,73 zur Umrechnung auf die Kallikreinkonzentration in U/l an. Mit Hilfe von reinem Kallikrein (Pancreaskallikrein vom Schwein; Padutin^{R}, Firma Bayer) und daraus hergestellten Verdünnungsreihen wurde eine Eichkurve für Speichelkallikrein erstellt. Unter Variation der Angabe wurde der Speichel auf 1 : 8 verdünnt und ein Umrechnungsfaktor von 61,63 errechnet.

Natrium- und Kaliumbestimmungen erfolgten flammenphotometrisch.

	Reagenzien/technisches Vorgehen	Probe (µl)	Leerwert (µl)
1)	Tris-HCl-Puffer (0,2 mol/l; pH 8,2; 25°C)	1600	-
	Trasylol^{R} (10 KIU/ml) in Tris-HCl-Puffer (0,2 mol/l; pH 8,2; 25° C)	-	1600
	Speichel	100	100
	Die Lösung wird bei 37° C gemischt		
2)	S - 2266 (1,5 mmol/l)	200	200
	Die Lösung wird bei 37° C gemischt und über 30 min inkubiert		
3)	Die Reaktion wird durch Zugabe von Essigsäure (50-%ig) unterbrochen	300	300
	Nach Mischung der Lösung wird die Absorption bei einer Wellenlänge von 405 nm gegen den Leerwert abgelesen.		

Tab.1: Technisches Vorgehen bei der Analytik von Speichelkallikrein.

B. PATIENTENGRUPPEN

1. Normalpersonen:

Untersucht wurden 30 Normalpersonen, ohne anamnestischen Hinweis auf Hochdruck oder Nierenerkrankung ($P_{kreat} < 1,3$ mg%), mit einem Durchschnittsalter von 34,7 $\pm$ 1,27 Jahren und einem mittleren Blutdruck von 121,4/81,1 $\pm$ 1,97/1,83.

2. Essentielle Hypertonie:

Wir untersuchten 13 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 31,3 $\pm$ 2,16 Jahren, ohne anamnestischen Hinweis auf eine Nierenerkrankung ($P_{kreat} < 1,3$ mg%). Der Blutdruck betrug im Mittel 156,8/107,6 $\pm$ 2,8/1,66. Von diesen Patienten wurden acht unter WHO-Schweregrad I und fünf unter WHO-Schweregrad II eingeordnet. Die antihypertensive Therapie war 14 Tage vor dem Versuch abgesetzt worden.

3. Renoparenchymale Hypertonie:

20 Patienten mit einer chronischen Glomerulonephritis wurden untersucht. In der Gruppe I waren 10 Patienten mit einem P_{kreat} zwischen 1,3 und 3,0 mg%, in der Gruppe II 10 Patienten mit einem Plasmakreatinin größer als 3,0 mg% zusammengefaßt.

a) Gruppe I:
Das mittlere Lebensalter dieser Patienten war 37,7 $\pm$ 4,64 Jahre, der Blutdruck lag bei 161,4/108,6 $\pm$ 4,84/2,82 mmHg. Die antihypertensive Therapie war 8 Tage vor Untersuchungsbeginn abgesetzt worden.

b) Gruppe II:
Zehn Patienten im Alter von 44,0 $\pm$ 4,91 Jahren mit einem Blutdruck von 162,0/110,0 $\pm$ 11,21/5,94 mmHg standen unter antihypertensiver Therapie mit Diuretica, ß-Rezeptorenblokkern, Dihydralazin oder Clonidin. Diese Medikamente waren

spätestens 8 Tage vor Beginn der Untersuchung abgesetzt worden. Neben der Kochsalzrestriktion erhielten diese Patienten noch eine proteinarme Diät (20 - 40 g/d); bei 5 Patienten mit einem Plasmakreatinin > 8 mg% wurden zusätzlich essentielle Aminosäuren (7,5 g/d) substituiert.

4. Dialysepatienten:

Wir untersuchten 6 urämische Hochdruckpatienten (Blutdruck: 171,0/106,0 ± 6,0/14,7 mmHg), die 27,0 ± 25,2 Monate dialysiert worden waren. Ihr Alter lag bei 44,2 ± 11,9 Jahren und ihre glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zwischen 0 und 4 ml/min. Antihypertensiva wie Clonidin (450 ug/d; n = 3), Guanfacinum (4 mg/d; n = 2) und Phenoxybenzamin (2 mg/d; n = 1) waren 24 Stunden vor dem Versuch abgesetzt worden.

In die Studie wurden weiterhin 6 normotone Dialysepatienten (Blutdruck: 121,3/82,4 ± 3,2/2,1) im Alter von 45,3 ± 7,1 Jahren aufgenommen, die seit mindestens 3 Jahren dialysiert wurden.

Insgesamt litten 8 Patienten an einer Glomerulonephritis, 3 an einer Pyelonephritis und 1 Patient an einer polyzystischen Nierendegeneration. Die Patienten wurden dreimal wöchentlich für 6 Stunden mit den Dialysegeräten des Typs RP 5 (Rhone - Poulenc - Medical) oder Gambro Optima (Gambro Lundia) dialysiert. Diatetisch erhielten die Patienten 1 g Eiweiß pro kg Körpergewicht und eine Vitamin B_6 Gabe (15 mg/d).

5. Stimulation mit Citrat:

Bei 9 Normalpersonen wurde die Speichelsekretion durch Gabe von Citrat auf die äußeren Zungenränder stimuliert. Diese Probanden wiesen einen mittleren Blutdruck von 122,5/81,1 ± 9,63/4,16 mmHg und ein mittleres Lebensalter von 25,6 ± 1,4 Jahren auf.

6. Phäochromocytom:

Ein 13 Jahre alter Junge, mit einem Phäochromocytom, wurde vor und nach Resektion des Tumors untersucht. Der Blutdruck betrug präoperativ 180/130 mmHg und postoperativ 130/90. Der Speichelfluß wurde bei diesem Patienten mit Citrat stimuliert.

C. STATISTIK

Zur Berechnung von Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung SD und mittlerem Fehler des Mittelwertes SEM wurden folgende mathematischen Formeln angewandt:

Arithmetischer Mittelwert $\bar{x}$:

$$\bar{x} = \frac{\text{Summe aller Werte}}{n} = \frac{S(x)}{n}$$

Standardabweichung SD:

$$SD = \sqrt{\frac{x^2 - (\frac{x}{n})^2}{n - 1}}$$

Stichprobenfehler SEM:

$$SEM = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

Signifikanzberechnung:
Die Prüfung von Paardifferenzen erfolgte nach dem t-Test. Zum Vergleich zweier Mittelwerte bei paarweiser Anordnung der Meßwerte errechnete sich t nach folgender Formel:

$$t = \bar{x}_1 - \bar{x}_2 \sqrt{\frac{n}{SD_1^{\,2} + SD_2^{\,2}}}$$

Zum Vergleich der Mittelwerte unabhängiger Meßreihen dienten die Gleichungen:

$$\text{I.}\quad s^2 = \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right) \frac{(n_1 - 1)\ SD_{x_1}^{\ 2} + (n_2 - 1)\ SD_{x_2}^{\ 2}}{(n_1 + n_2) - 2}$$

$$\text{II.}\quad D = \bar{x}_1 - \bar{x}_2$$

$$\text{III.}\quad t = \frac{D}{s}$$

Die Irrtumswahrscheinlichkeit P bzw. 2 P wurde nach der Student-verteilung (P-Verteilung) ermittelt.

Korrelationskoeffizienten:

Als Maßzahl für einen statistischen Zusammenhang einer zweidimensionalen Beobachtung wurde der Korrelationskoeffizient r benutzt:

$$r = \frac{SP}{\sqrt{SQ_x\ SQ_y}}$$

$$\text{I.}\quad SP = \sum_{i=1}^{n} x_i - \bar{x}\ (y_i - \bar{y})$$

$$\text{II.}\quad SQ_x = \sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2$$

$$\text{III.}\quad SQ_y = \sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2$$

III. E R G E B N I S S E

1. Kallikrein-, Natrium- und Kaliumbearbeitung im Gangsystem der Parotis unter Stimulationsbedingungen bei Normalpersonen

Die Pilocarpin-stimulierte Parotis-Kallikrein-Concentration (PKC) und die Kaliumkonzentration (PK^+C) sind mit r = -0,36 bzw. r = -0,4 invers, die Natriumkonzentration (PNa^+C; r = 0,64) direkt zur Flußrate (FR) korreliert (Abb.3). Dementsprechend findet sich für die PKC eine direkte Beziehung zur Kalium-Konzentration (r = 0,46) und eine inverse zur Natrium-Konzentration (r = -0,65) im Parotisspeichel (Abb.4).

Ferner besteht für die Kallikrein- und Kalium-Sekretion, nicht jedoch für die Natrium-Reabsorption eine Sexotropie (Abb.5). Bei größerer Varianz liegt bei Frauen die PKC insignifikant (+ 40 %), die Kalium-Konzentration signifikant ($p < 0,01$) höher als bei Männern.

Unter Pilocarpin-Stimulation waren bei FR > 1,5 ml/min die Kallikrein- und Kalium-Konzentrationen mit 2,0 $\pm$ 0,4 U/l bzw. 10,0 $\pm$ 0,5 mval/l nahezu konstant, während die Natrium-Konzentration auf 85,8 $\pm$ 5,0 mval/l linear anstieg.

Die PKC war im niedrigen FR-Bereich (< 0,75 ml/min) mit 4,0 $\pm$ 0,3 U/l und während der ersten 2 - 3 Minuten nach Pilocarpin-Applikation mit 3,6 $\pm$ 1,4 U/l höher. Diese Daten wurden deshalb für statistische Analysen nicht herangezogen.

Unter Pilocarpin-Stimulation wurden FR von 1,5 $\pm$ 0,6 ml/min gemessen.

Unter Citrat-Stimulation lag die PKC, bei einer größeren Streuungsbreite, im RF-Bereich unter 0,7 ml/min signifikant höher ($p < 0,001$), bei hohen FR (> 1,3 ml/min) signifikant niedriger ($p < 0,05$) als unter Pilocarpin-Stimulation; vergleichbar hohe Konzentrationen finden sich in beiden Kollektiven im FR-Bereich

0,7 - 1,3 ml/min. Während die Natrium-Konzentrationen unter beiden Stimulationsbedingungen über den gesamten FR-Bereich keine signifikanten Abweichungen zeigte, lagen die Kalium-Konzentrationen im Mittel um 50 % signifikant ($P < 0,01$) höher (Abb.6).
Unter Citrat-Stimulation wurden mittlere FR von $1,42 \pm 0,62$ ml/min gemessen.

2. Kallikrein-, Natrium- und Kalium-Transport im Parotisgangsystem bei Hypertonie unter Pilocarpin-Stimulation

a) Essentielle Hypertonie

Bei essentieller Hypertonie ist die PKC bei einer FR von 1,5 bis 2,0 ml/min auf $4,2 \pm 0,55$ U/l ($p < 0,001$; Abb.7) und die Kalium-Konzentration im Parotisspeichel auf $13,1 \pm 0,82$ mval/l ($p < 0,01$; Abb.10) signifikant erhöht, während die FR-bezogene Natrium-Konzentration auf $51,0 \pm 3,2$ mval/l (Vergleichswert bei Normalpersonen - VN - : $76,0 \pm 3,0$ mval/l; $p < 0,01$; Abb.14) signifikant erniedrigt war. Der durch Pilocarpin stimulierte Speichelfluß war mit $1,1 \pm 0,3$ ml/min (Bereich: 0,29 - 1,98 ml/min; $p < 0,01$) signifikant niedriger als beim Kontrollkollektiv.

b) Renoparenchymale Hypertonie ($P_{Kreat} < 3,0$ mg/dl; Gruppe I)

Bei renoparenchymaler Hypertonie war im FR-Bereich von 1,5 bis 2,0 ml/min die Natrium-Konzentration hochsignifikant auf $33,5 \pm 7,5$ mval/l ($p < 0,001$; Abb.11) erniedrigt und die Kalium-Konzentration auf $13,5 \pm 0,9$ mval/l ($p < 0,05$; Abb.10) erhöht. Die PKC war nur insignifikant mit $2,3 \pm 0,45$ U/l (Abb.8) verändert. Die Pilocarpin-stimulierte FR lag bei $1,52 \pm 0,67$ ml/min.

c) Renoparenchymale Hypertonie (P_{Kreat} > 3,0 mg/dl; Gruppe II)

Bei dieser Gruppe war die PKC und die Kalium-Konzentration im FR-Bereich 1,5 - 2,0 ml/min hochsignifikant auf 7,9 ± 0,75 U/l ($p < 0,001$; Abb.8) bzw. 19,9 ± 1,9 mval/l ($p < 0,001$; Abb.10) erhöht. Die Natrium-Konzentration war im FR-Bereich 1,5 - 2,0 ml/min mit 39,7 ± 3,62 mval/l (VN: 76,0 ± 3,0 mval/l; Abb.11) signifikant ($p < 0,001$) erniedrigt.

d) Hämodialyse

Bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (GFR: 0 - 4 ml/min) und bei Hypertonie war die Kallikrein- und Kalium-Konzentration im Parotisspeichel im FR-Bereich 1,5 - 2,0 ml/min auf 5,5 ± 0,5 U/l ($p < 0,001$; Abb.9) bzw. 29,0 ± 2,56 mval/l ($p < 0,001$; Abb.10) hochsignifikant gesteigert, während die Natrium-Konzentration auf 38,7 ± 2,65 mval/l (VN: 76,0 ± 3,0 mval/l; $p < 0,001$; Abb.11) reduziert war.

Bei normotonen Hämodialysepatienten war im FR-Bereich von 1,5 - 2,0 ml/min die PKC auf 5,32 ± 0,6 U/l ($p < 0,001$; Abb.9) und die Kalium-Konzentration im Parotisspeichel auf 25,0 ± 4,92 mval/l ($p < 0,001$) hochsignifikant erhöht, während die Natrium-Konzentration auf 40,5 ± 3,87 mval/l ($p < 0,001$) signifikant erniedrigt war.

Die mittlere FR lag bei den normo- und hypertonen Dialysepatienten mit 1,53 ± 1,05 bzw. 1,46 ± 1,12 ml/min im Normbereich.

e) Phäochromocytom

Bei einem 13-jährigen Jungen mit Phäochromocytom (RR: 180/130 mmHg) war die Kallikrein- und Kalium-Konzentration im Parotisspeichel nach Citratstimulation im FR-Bereich von 0,7 bis 1,3 ml/min auf 12,6 U/l (VN: 4,0 ± 0,6 U/l) bzw. 34,4 mval/l (VN: 12,0 ± 2,3 mval/l) erhöht; die Natrium-Konzentration lag bei 20,2 mval/l (VN: 50,0 ± 5,0 mval/l). Nach Tumorresektion normalisierte sich der Blutdruck (130/80 mmHg); die PKC und die

Kalium-Konzentration war bei einer Kontrolluntersuchung 4 Wochen postoperativ auf 5,52 U/l bzw. 22,0 mval/l abgefallen, während die Natrium-Konzentration noch mit 25,7 mval/l erniedrigt war (Abb.12).

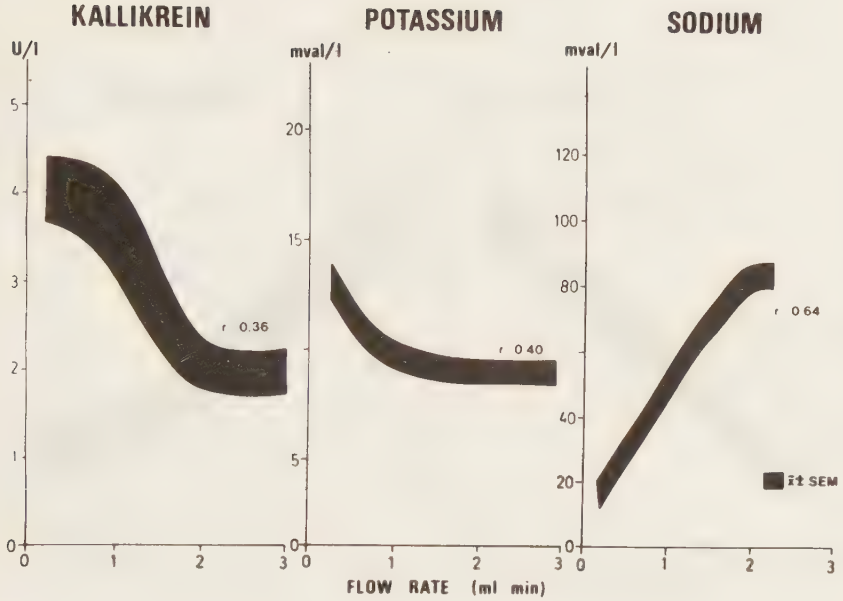


Abb.3: Abhängigkeit der Kallikrein-(U/l), Kalium-(mval/l) und Natrium-(mval/l) Konzentration von der Flußrate (ml/min) im Parotisspeichel bei Normalpersonen (n = 30).

PKC und PK^+C sind invers, die PNa^+C direkt zur Speichelflußrate korreliert.

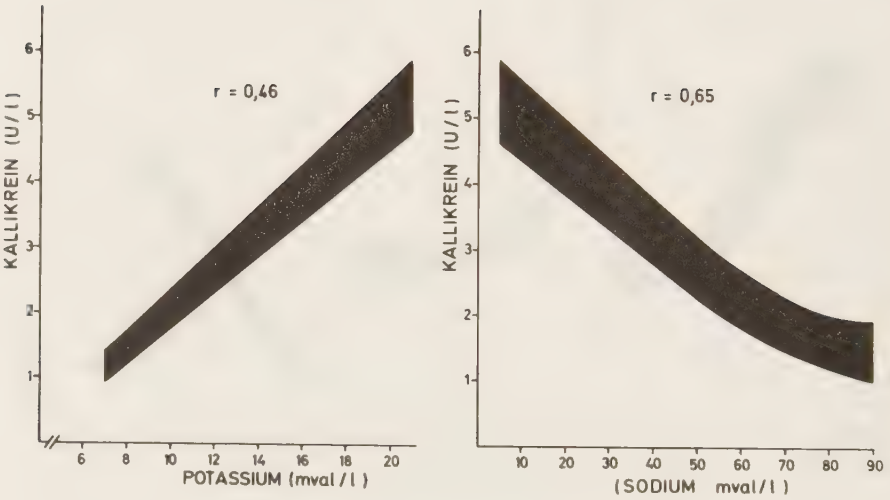


Abb.4: Korrelation zwischen Kallikrein-(U/l) und Kalium-(mval/l) Konzentration bzw. Kallikrein- und Natrium-(mval/l) Konzentration im Parotisspeichel bei Normalpersonen (n = 30).

Die Korrelationen zwischen PKC und PK^+C sowie zwischen PKC und PNa^+C lassen eine Abhängigkeit zwischen Kallikrein- und Kalium-Sekretion und Natrium-Reabsorption vermuten.

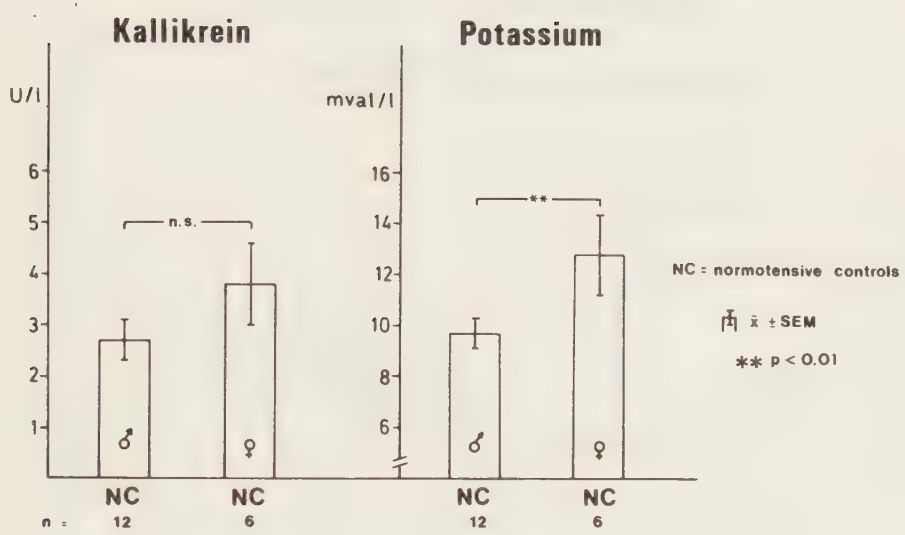


Abb.5: Kallikrein- und Kalium-Sekretion im Parotisspeichel bei normotonen Männern und Frauen.

Die Kallikrein-Konzentration liegt bei Frauen 40 % höher als bei Männern; die Kalium-Konzentration ist signifikant erhöht.

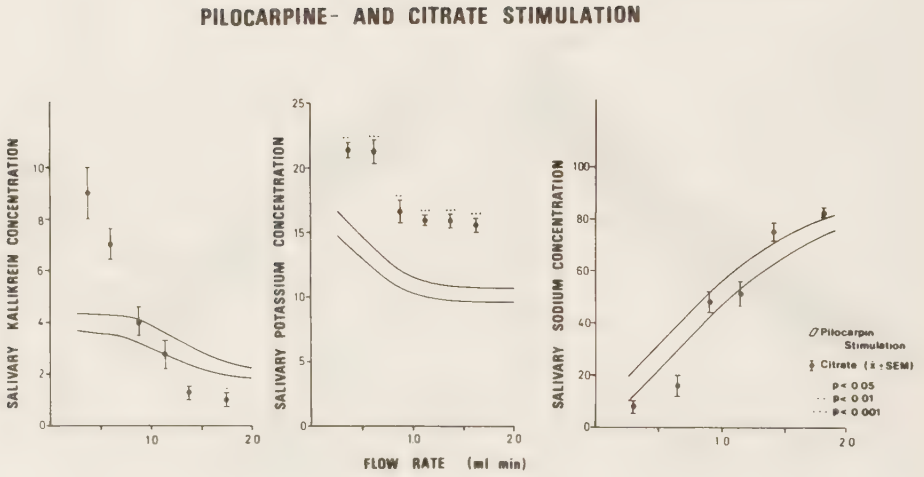


Abb.6: Speichelflußraten - bezogene Kallikrein-(U/l), Kalium-(mval/l) und Natrium-(mval/l) Konzentrationen unter Pilocarpin- (n = 30) und Citrat-Stimulation (n = 9) bei normotonen Erwachsenen.

Im FR-Bereich $< 0,7$ ml/min liegt die PKC unter Citrat-Stimulation signifikant höher, bei FR $> 1,3$ ml/min signifikant niedriger als unter Pilocarpin-Stimulation. Vergleichbar hohe Konzentrationen finden sich bei beiden Kollektiven im FR-Bereich von 0,7 - 1,3 ml/min. Während die PNa^+C im gesamten FR-Bereich keine signifikanten Abweichungen zeigt, liegt die PK^+C im Mittel um 50 % signifikant höher.

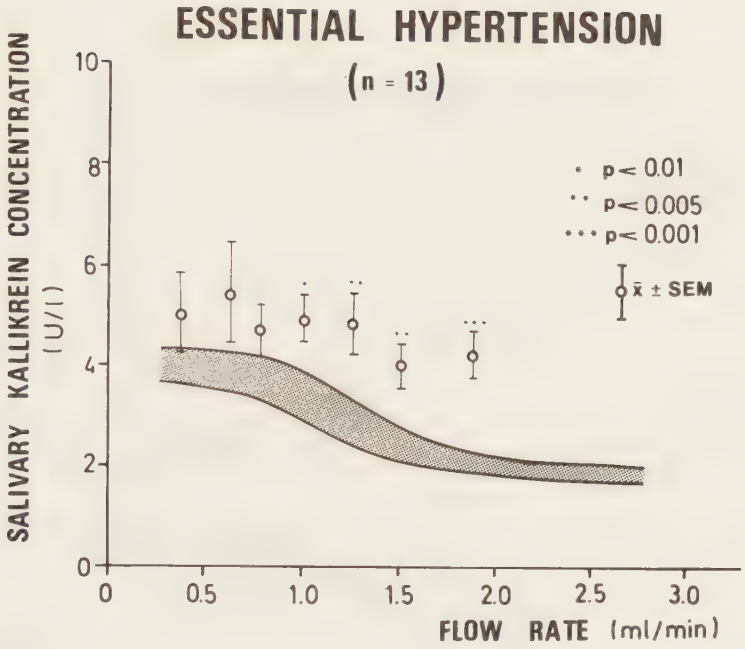


Abb.7: Speichelflußraten - bezogene Kallikrein-Konzentration (U/l) im Parotisspeichel bei essentieller Hypertonie. Die Schraffierung gibt den Normotoniker-Bereich ($\bar{x} \pm$ SEM) an.

Bei essentieller Hypertonie ist die PKC signifikant erhöht ($p < 0{,}001$).

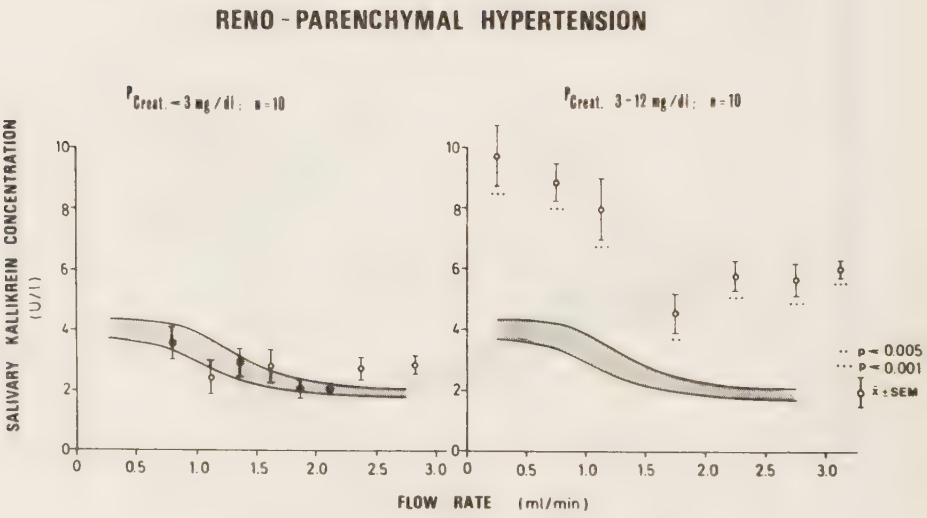


Abb.8: Speichelflußraten - bezogene Kallikrein-Konzentration (U/l) im Parotisspeichel bei renoparenchymaler Hypertonie (P_{Kreat} < 3 mg%) (links) und bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (rechts).

Patienten mit renoparenchymaler Hypertonie (P_{Kreat} < 3 mg%) zeigen keine Abweichung der PKC vom Normalkollektiv. Die Kallikreinwerte der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (P_{Kreat} > 3 mg%) liegen signifikant über denen von Normalpersonen.

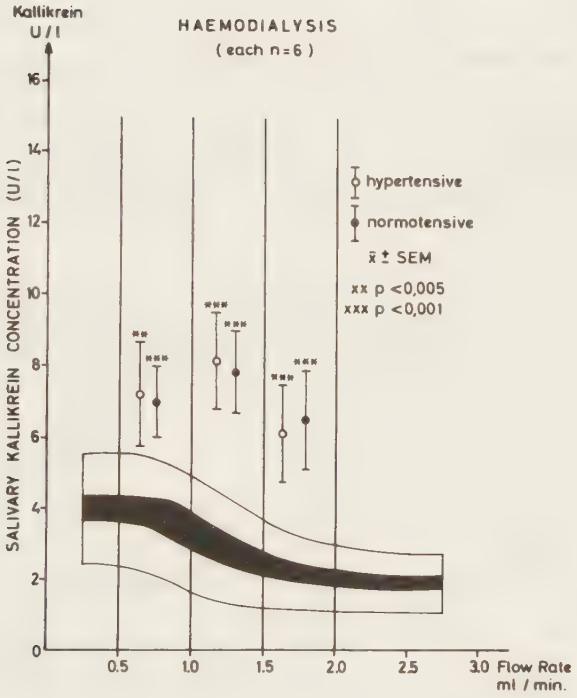


Abb.9: Speichelflußraten - bezogene Kallikrein-Konzentration (U/l) im Parotisspeichel bei normotonen und hypertonen Dialysepatienten.

Bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist die PKC, unabhängig vom RR-Verhalten, hochsignifikant erhöht.

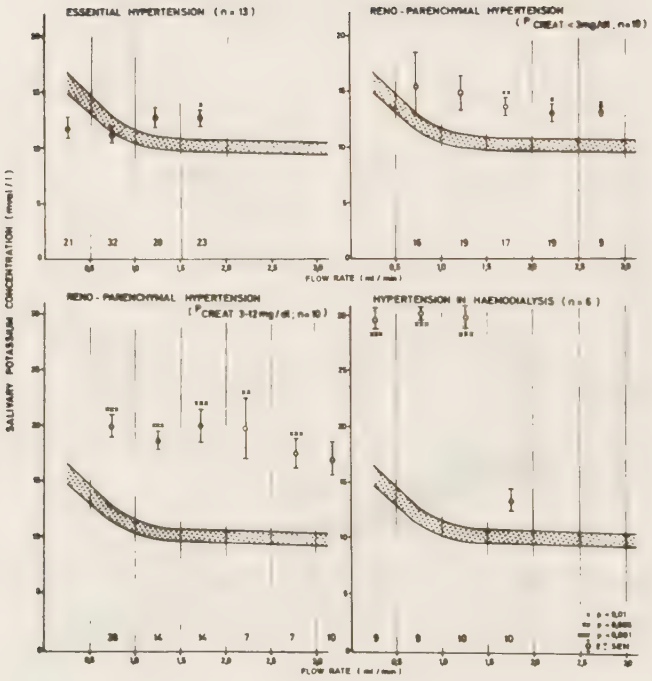


Abb.10: Speichelflußraten - bezogene Kalium-Ausscheidung (mval/l) im Parotisspeichel bei essentieller Hypertonie, bei renoparenchymaler Hypertonie (Gruppe I und II) und bei Dialysepatienten. Die Schraffierung gibt den Bereich der normotonen Kontrollpersonen ($\bar{x} \pm SEM$) an.

Die PK^+C ist bei diesen Hochdruckformen signifikant erhöht.

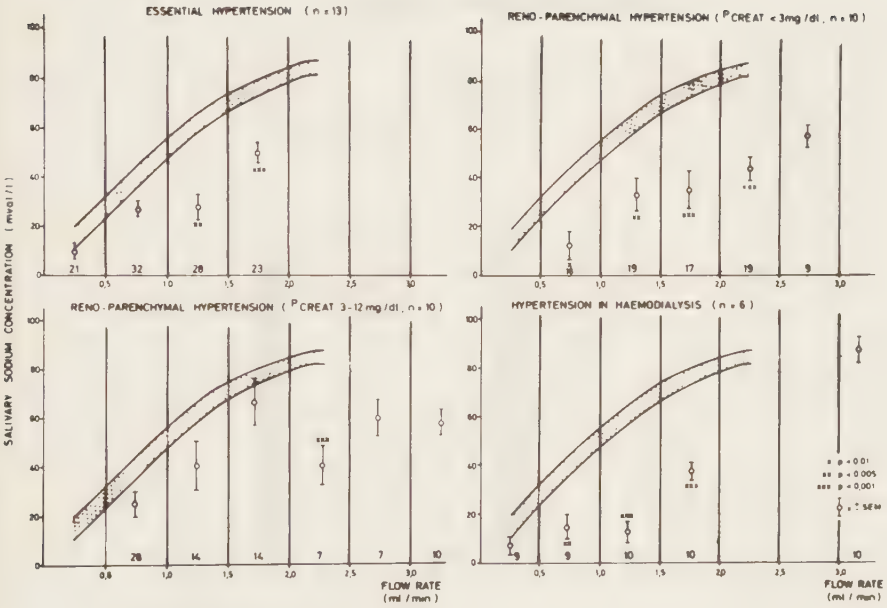


Abb.11: Speichelflußraten - bezogene Natrium-Ausscheidung (mval/l) im Parotisspeichel bei essentieller Hypertonie, renoparenchymaler Hypertonie (Gruppe I und II) und bei Dialysepatienten. Die Schraffierung gibt den Bereich der normotonen Kontrollpersonen ($\bar{x} \pm$ SEM) an.

Die PNa^+C ist bei diesen Hochdruckformen signifikant erniedrigt.

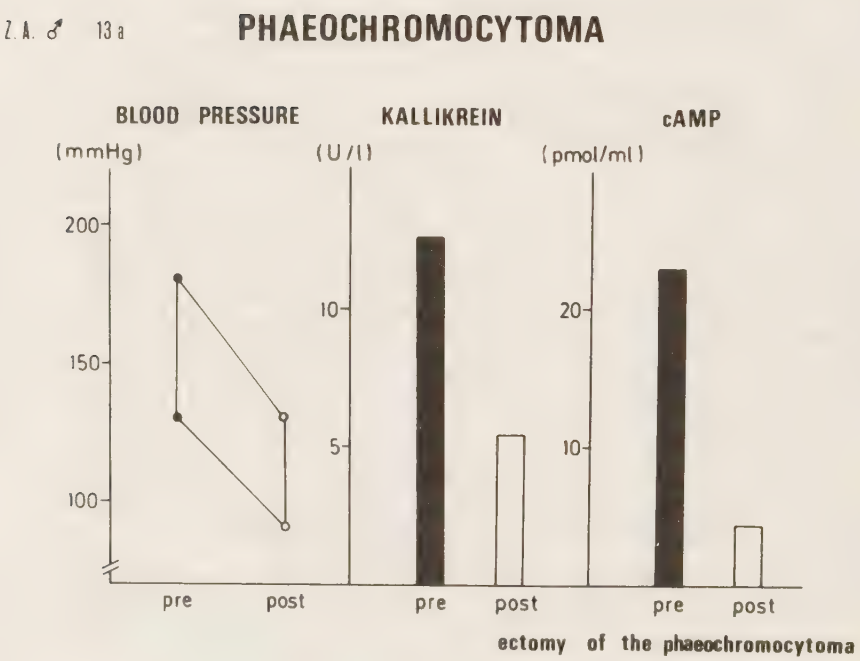


Abb.12: Konzentration von Kallikrein-, cAMP- sowie Blutdruckverhalten vor und nach Resektion eines Phäochromocytoms bei einem 13-jährigen Knaben.

Nach Tumorresektion fielen Blutdruck, Kallikrein- und cAMP-Konzentration im Parotisspeichel deutlich ab.

	n	RR_{syst}/RR_{diast} mmHg	FR ml/min	PKC U/l	PK^+C mval/l	PNa^+C mval/l
1. Normalpersonen:	30	121,4/81,1 ± 1,97/1,83	1,50 ± 0,60	2,00 ± 0,4	10,0 ± 0,5	76,0 ± 3,0
2. Essentielle Hypertonie:	13	156,8/107,6 ± 2,8/1,66 xxx	1,10 ± 0,30 xx	4,20 ± 0,5 xxx	13,1 ± 0,8 xx	51,0 ± 3,2 xxx
3. Renoparenchymale Hypertonie, Gruppe I:	10	161,4/108,6 ± 4,84/2,82 xxx	1,52 ± 0,67	2,3 ± 0,45	13,5 ± 0,9 xx	33,5 ± 7,5 xxx
4. Renoparenchymale Hypertonie, Gruppe II:	10	162,0/110,0 ± 11,21/5,94 xxx	1,71 ± 0,7	7,90 ± 0,7 xxx	19,9 ± 1,9 xxx	39,7 ± 3,6 xxx
5. Hämodialyse, hyperton:	6	171,0/106,0 ± 6,0/4,7 xxx	1,46 ± 1,1	5,50 ± 0,5 xxx	29,0 ± 2,6 xxx	38,7 ± 2,65 xxx
6. Hämodialyse, normoton:	6	121,3/82,4 ± 3,2/2,1	1,53 ± 1,0	5,32 ± 0,6 xxx	25,0 ± 4,9 xxx	40,5 ± 3,87 xxx

Tab.2: Systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Konzentrationen von Kallikrein (PKC), Kalium (PK^+C) und Natrium (PNa^+C) im Parotisspeichel unter Pilocarpinstimulation bei normotensiven Kontrollen, Patienten mit essentieller, bzw. renoparenchymaler Hypertonie (Gr.I = Kreat<3; Gr.II = Kreat>3) sowie von chronisch hämodialysierten Patienten. Die Zahlenangaben bestehen jeweils aus Mittelwert ± mittlerer Fehler des Mittelwertes ($\bar{x}$ ± SEM); die Konzentrationsangaben von Kallikrein, Kalium und Natrium beziehen sich auf einen FR-Bereich von 1,5 bis 2,0 ml/min. Die einzelnen Signifikanzen sind jeweils auf das Normalkollektiv unter 1.) bezogen.
(x = $p < 0,05$; xx = $p < 0,01$; xxx = $p < 0,001$)

	n	RR_{syst}/RR_{diast} mmHg	FR ml/min	PKC U/l	PK^+C mval/l	PNa^+C mval/l
1. Normalpersonen unter Pilocarpinstimulation						
a) total	30	121,4/81,1 ± 1,97/1,83	1,50 ± 0,60	2,00 ± 0,4	10,0 ± 0,5	76,0 ± 3,0
b) weiblich	10	119,3/76,0 ± 1,54/1,32	1,25 ± 0,3	2,71 ± 0,7	12,45 ± 1,3	74,0 ± 8,1
c) männlich	20	122,5/82,0 ± 1,89/1,78	1,58 ± 0,2	1,93 ± 0,3	9,57 ± 0,5	77,3 ± 6,9
2. Normalpersonen unter Citratstimulation	9	122,5/81,1 ± 9,63/4,2				
a) FR-Bereich < 0,7 ml/min				8,96 ± 0,97 xxx	21,4 ± 0,66 xxx	7,47 ± 0,38 xxx
b) FR-Bereich 0,7-1,3 ml/min				3,53 ± 0,4	16,6 ± 0,7 xx	48,5 ± 5,7
c) FR-Bereich > 1,3 ml/min				1,11 ± 0,2 x	15,8 ± 0,4 xx	82,75 ± 1,65

Tab.3: Systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Konzentrationen von Kallikrein (PKC), Kalium (PK^+C) und Natrium (PNa^+C) bei normotensiven Personen unter Pilocarpin- und Citrat-Stimulation. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich die Konzentrationsangaben von Kallikrein, Kalium und Natrium auf einen FR-Bereich von 1,5 - 2,0 ml/min. Die Zahlenangaben erfolgen als x ± SEM, die Signifikanzen beziehen sich auf das Pilocarpin-stimulierte Normalkollektiv unter 1.a). (x = p 0,05; xx = p 0,01; xxx = p 0,001)

IV. D I S K U S S I O N

Bei essentieller und renoparenchymaler Hypertonie (mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz) ist die Kallikrein-Sekretion der Parotis (PKC) gesteigert und unterscheidet sich damit grundlegend von der renalen Kallikrein-Excretion.

Ob und wieweit die erhöhte Kallikrein-Konzentration im Parotisspeichel von pathophysiologischer Bedeutung ist, konnte bislang nicht geklärt werden. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß mehrere Mechanismen für die erhöhte PKC verantwortlich sind.

Für die Hypothese einer gegenregulatorischen, systemischen Vasodepressorfunktion sprechen tierexperimentelle Studien von NUSTAD et al. (1979). In diesen konnte bei der Ratte eine Absorption von glandulärem Kallikrein in das venöse System nachgewiesen werden. Auch konnte in neueren Untersuchungen gezeigt werden, daß infundierter Speichel spontan hypertensiver Ratten ausgeprägte antihypertensive Wirkung zeigte (54). Eine weitere Unterstützung erfährt dieses Konzept durch die Abhängigkeit der Kallikrein-Konzentration der Parotis von der Blutdruckhöhe bei Ratten (57). Beim Menschen konnten diese Befunde in unseren Untersuchungen allerdings nicht verifiziert werden. Allerdings ist Kallikrein nicht bei jeder Hypertonieform erhöht; so fanden sich bei renoparenchymaler Hypertonie (P_{kreat} < 3 mg%) Kallikreinwerte, die keine signifikanten Abweichungen vom Normalbereich zeigten. Diese Tatsachen deuten darauf hin, daß eine Blutdruckerhöhung allein nicht Ursache für eine erhöhte PKC sein kann.

Als weitere Möglichkeit wäre denkbar, daß bei Hypertonie ein Kallikreininhibitor - ähnlich wie bei zystischer Pankreasfibrose - die Kininogenumwandlung verhindert, wodurch reaktiv die Kallikreinbildung gesteigert würde.

Adrenerge Mechanismen beeinflussen wesentlich die Sekretion der Parotis. So konnte in tierexperimentellen Studien nachgewiesen

werden, daß α - bzw. β-adrenerge Stimulation zu einer Steigerung der PKC führt (ORSTAVIK et al. 1978, 47; RÖCKEL et al. 1980, 53). Diese Befunde werden durch die extrem erhöhte PKC bei einem Patienten mit Phäochromocytom und die Normalisierung der PKC nach Tumorresektion unterstützt. Hiermit ließe sich auch die erhöhte PKC bei essentieller Hypertonie und Dialysepatienten erklären. In beiden Kollektiven ließ sich wenigstens zeit- oder teilweise eine erhöhte Katecholamin-Aktivität nachweisen (BRECHT et al. 1976; DARGIE et al. 1977; GROBECKER et al. 1976; REID et al. 1975). In dieses Konzept passen die Befunde, daß bei Patienten mit renoparenchymaler Hypertonie und normaler oder nur geringgradig eingeschränkter Nierenfunktion normale Plasma-Katecholaminspiegel (14) und normale PKC-Werte gefunden werden. Die Annahme, daß für eine erhöhte PKC eine Aktivitätssteigerung des adrenergen Systems mitverantwortlich ist, wird noch dadurch unterstützt, daß auch andere Sekretionsprodukte der Parotis (α-Amylase, cAMP), deren Ausscheidung sympatho-adrenerg stimuliert wird, bei Patienten mit essentieller Hypertonie erhöht sind (56).

Als weiterer Punkt muß eine Interaktion zwischen PKC und Elektrolyttransport diskutiert werden. Es erscheint von besonderer Bedeutung, daß Kallikrein ausschließlich in jenen Strukturen lokalisiert ist, in denen ein aktiver Natriumtransport gegen einen hohen elektrochemischen Gradienten mit Bildung eines hypotonen Sekretes stattfindet. Je ausgeprägter der Natriumgradient zwischen Serum und Sekret, d.h. je vollständiger die Natrium-Rückresorption, um so höher liegt der Kallikreingehalt der Drüse bzw. ihres Sekretes. Dementsprechend findet sich der höchste Kallikreingehalt in der Submandibularis, während in den Lakrimaldrüsen, in denen ein plasmaisotones Sekret produziert wird, kein Kallikrein nachweisbar ist (48).

Im Sekret der Patoris ist die Kallikrein-Aktivität invers mit der Natrium-Konzentration verknüpft. Diese inverse Korrelation läßt sich auch unter pathologischen Bedingungen nachweisen. So findet sich bei Patienten mit essentieller Hypertonie,

ebenso wie bei Patienten mit terminalem Nierenversagen, eine erniedrigte Natrium- und eine erhöhte Kallikrein-Konzentration im Parotissekret.
RÖCKEL et al. (53) konnten nachweisen, daß die Hemmung der Natrium-Rückresorption durch Amilorid zu einem signifikanten Anstieg der Natrium-Konzentration und zum Abfall der Kallikrein-Excretion im Parotisspeichel der Ratte führt.

Diese Beobachtungen unterstützen die Vermutung, daß es eine Beziehung zwischen Natrium-Reabsorption und Kallikrein-Sekretion gibt. Zum einen wäre es möglich, daß eine erhöhte Rückresorption von Natrium im Gangsystem der Parotis die intrazelluläre Natrium-Konzentration erhöht und dadurch Kalziumionen aus intrazellulären Speichern freisetzt. Kalzium könnte die Exocytose der Zymogen-Granula über eine cAMP-Freisetzung triggern und damit die Kallikrein-Sekretion stimulieren. Auf der anderen Seite wäre es vorstellbar, daß die erhöhte Kallikrein-Ausschüttung in den Speichel die Permeabilität der luminalen Plasmamembran verändert und damit die Natrium-Rückresorption erleichtert.

Als weiterer Punkt darf eine gegenseitige Beeinflussung des Renin-Angiotensin-(RAS) und des Kallikrein-Kinin-Systems (KKS) angenommen werden. So werden Kinine durch das gleiche Enzym aktiviert, das die Umwandlung von Angiotensin I nach II bewirkt (15). Nach neueren Untersuchungen soll Kallikrein in vitro und in vivo die Aktivierung von Renin aus Prorenin fördern.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

Unsere Untersuchungen befaßten sich mit der Pathophysiologie der Kallikrein-Excretion bei Hypertonie unterschiedlicher Genese und Niereninsuffizienz.
Im Rahmen dieser Studie wurden folgende Ergebnisse erarbeitet:

1. Zwischen Kallikrein- und Kalium-Ausscheidung im Parotisspeichel besteht eine direkte, zwischen Kallikrein- und Natrium-Konzentration eine indirekte Korrelation.

2. Kallikrein ist bei essentieller Hypertonie im Speichel signifikant gegenüber normotonen Kontrollpersonen erhöht.

3. Patienten mit renoparenchymaler Hypertonie und einem Plasmakreatinin unter 3 mg% zeigen keine Erhöhung der Kallikrein-Ausscheidung. Im Stadium der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz findet sich, entsprechend der renalen Funktionseinschränkung, eine gesteigerte, blutdruckunabhängige Kallikrein-Konzentration in der Parotis.

4. Bei adrenomedullärer Hypertonie findet sich eine deutlich gesteigerte Kallikrein-Konzentration, die sich nach Tumorresektion normalisiert.

5. Als Ursache für die erhöhte Kallikrein-Konzentration in der Parotis ist eine Stimulation des adrenergen Systems, bzw. Aktivitätsänderungen im Renin-Angiotensin-System zu diskutieren. Des weiteren ist eine Steigerung der Kallikrein-Ausscheidung durch eine erhöhte intrazelluläre Natrium-Konzentration infolge Anstiegs der Natrium-Rückresorption denkbar.

6. Die Natrium-Reabsorption ist bei essentieller und renoparenchymaler Hypertonie signifikant gegenüber normotonen Kontrollpersonen erhöht.

7. Die Kalium-Sekretion ist bei essentieller und renoparenchymaler Hypertonie signifikant gegenüber normotonen Kontrollpersonen erhöht.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ADETUYIBI, A., MILLS, I.H.: Relation between urinary kallikrein and renal function, hypertension and excretion of sodium and water in man.
Lancet 2, 203-207 (1972)

2. ALBANO, J., BHOOLA, K.D., HEAP, P.F., LEMON, M.J.C.: Stimulus-secretion coupling: Role of cyclic AMP, cyclic GMP and calcium in mediating enzyme (kallikrein) secretion.
J. Physiol. 258, 631-658 (1976)

3. AMUNDSEN, E., PÜTTER, J., FRIBERGER, P., KNÖS, M., LARS-BRATEN, M., CLAESON, G.: Methods for the determination of glandular kallikreins by means of a chrogenic tri-peptide substrate.
in press.

4. ATLAS, S.A., CASE, D.B., SEALEY, J.E., Mc KINSTRY, D.N., LARAGH, J.H.: Chronic converting enzyme inhibition causes aldosteron supression, natriuresis and potassium retention in hypertensive patients. (Abstr.)
Clin. Sci. Mol. Med. Suppl. 20, 1978.

5. BAILIE, M.D., BARBOUR, J.A.: Effect of inhibition of peptidase activity on distribution of intrarenal blood flow.
Am. J. Physiol. 228, 850-853 (1975)

6. BRECHT, H.M., ERNST, W., KOCH, K.M.: Plasma noradrenaline levels in regular haemodialysis patients.
Dialysis Transplantation Nephrology 12, 281-289 (1976)

7. BRECHT, H.M., BANTHIEN, F., ERNST, W., SCHOEPPE, W.: Increased plasma noradrenaline levels in essential hypertension and their decrease following long-term treatment with a β-blocking agent (Pindolol).
Clin. Sci. 51, 485-488 (1976).

8. BRECHT, H.M.: Untersuchungen zur pathophysiologischen Bedeutung des sympathischen Nervensystems, des Renin-Angiotensin-Systems und der Natrium-Bilanz bei der essentiellen und renoparenchymalen Hypertonie.
Habilitationsschrift Frankfurt (1978)

9. CARRETERO, O.A., SCILI, A.G.: Renal kallikrein: its localization and possible role in renal function.
Fed. Proc. 35, 194-198 (1976)

10. CROXATTO, H.R., ROBLERO, J., GRACIA, R., CORTHORN, J., SAN MARTIN, M.L.: Effect of furosemide upon urinary kallikrein excretion.
Agents and actions 315, 267-274 (1973)

11. DARGIE, H.J., FRANKLIN, S.S., REID, J.L.: Plasma noradrenaline concentrations in experimental renovascular hypertension in the rat.
Clin. Sci. Mol. Med. 52, 477-483 (1977)

12. DE BONO, E., MILLS, I.H.: Simultaneous increases in kallikrein in renal lymph and urine during saline infusion.
J. Physiol. Lond. 241, 127-128 (1974)

13. EICHNER, H., EICHNER, V., FIEDLER, F., HOCHSTRASSER, K.: Zum Sekretionsverhalten der BAEE-Esterase (Kallikrein) im gesunden menschlichen Parotissekret unter fraktionierter Abnahme bei Ruhe und Reiz.
Laryng. Rhinol. 55, 239-244 (1976)

14. ELLIOT, A.H., NUZUM, F.R.: The urinary excretion of a depressor substance (kallikrein of Frey and Kraut) in arterial hypertension.
Endocrinology 18, 462-474 (1934)

15. ERDÖS, E.G.: The angiotensin I converting enzyme.
Fred. Proc. 36, 1760-1765 (1977)

16. FERGUSON, R.K., BRUNNER, H.R., RUTINI, G.A., GAVRAS, H.: A specific orally active inhibitor of angiotensin converting-enzyme in man.

17. GAVRAS, H., BRUNNER, H.R., TURINI, G.A., KERSHAW, G.R., TIFFT, Ch.P., CUTTELOD, S., GAVRAS, I., VUKOVIEH, R.A., Mc KINSTRY, D.N.: Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor SQ 14,225 in man. N. engl. J. Med. 298, 991-995 (1978)

18. GELLER, R.G., MARGOLIUS, H.S., PISANO, J.J., KEISER, H.R.: Effects of mineralcorticoids, altered sodium intake, and adrenalectomy on urinary kallikrein in rats. Circ. Res. 31, 857-861 (1972)

19. GROBECKER, H., SAAVEDRA, J.M., ROIZEN, M.F., WEISE, V., KOPIN, I.J., AXELROD, J.: Peripheral and central catecholaminergic neurons in genetic and experimental hypertension in rats. Clin. Sci. Mol. Med. 51, Suppl. 3, 377-380 (1976)

20. HEIDBREDER, E., PAGEL, G., RÖCKEL, A., HEIDLAND, A.: Beta-adrenergic blockade in stress protection. Limited effect of metoprolol in psychological stress reaction. Europ. J. clin. Pharmacol. 14, 391-398 (1978)

21. HEIDLAND, A., HENNEMANN, H., LENHART, F.P., KREUSSER, W., WIGAND, M.E.: Ional and enzymatic composition of parotid saliva in arterial hypertension. In: Clinical Aspects of Hypertension, A. Distler, H.-P. Wolff, eds., pp. 162-174, Stuttgart: Thieme 1974

22. KEISER, H.R., MARGOLIUS, H.S., BROWN, R., RHAMEY, R., FOSTER, J.: Urinary kallikrein in patients with renovascular hypertension. In: Chemistry and biology of the kallikrein-kinin-system in health and disease. Pisano, J.J., Austen, K.F. (eds.), Washington D.C.: U.S. Government Printing Office, Fogarty Center. Proceeding 27, 423-426 (1976)

23. KREUSSER, W., HEIDLAND, A., HENNEMANN, H., WIGAND, M.E., KNAUF, H.: Mono- and divalent electrolyte patterns, pCO_2 and pH in relation to flow rate in normal human parotid saliva.
Europ. J. Clin. Invest. 2, 398-406 (1972)

24. LECHI, A., COVI, G., LECHI, C., CORGNATI, A., AROSIO, E., ZATTI, M., SCURO, L.A.: Urinary kallikrein excretion and plasma renin activity in patients with essential hypertension and primary aldosteronism.
Clin. Sci. Mol. Med. 55, 51-55 (1978)

25. LIEBERMANN, J., LITTENBERG, G.D.: Increased kallikrein content of saliva from patients with cystic fibrosis of the pancreas.
Padiat. Res. 3, 571-578 (1969)

26. LOUIS, W.J., DOYLE, A.E., ANOWEKAR, S.: Plasma norepinephrine levels in essential hypertension.
N. Engl. J. Med. 288, 599-601 (1973)

27. LUBBE, W.F.: Clonidine in the management of uncontrolled hypertension.
S. Afr. Med. J. 48, 391 (1974)

28. MARGOLIUS, H.S., GELLER, R., PISANO, J.J., SJOERDSMA, A.: Altered urinary kallikrein excretion in human hypertension.
Lancet II 1063-1067 (1971)

29. MARGOLIUS, H.S., HORWITZ, D., PISANO, J.H., KEISER, H.R.: Urinary kallikrein excretion in human hypertension. Relationship to sodium intake and sodium-retaining steroids.
Circ. Res. 35, 820-825 (1974)

30. MARGOLIUS, H.S.: Kallikrein, renal function and hypertensive disease.
8th Workshop Conference Hoechst, Enzymatic Release of Vasoactive Peptides, Schloß Heinsheim (1974)

31. MARIN-GREZ, M., COTTONE, P., CARRETERO, O.A.: Evidence for an involvement of kinins in regulation of sodium excretion.
Am. J. Physiol. 223, 794-796 (1972)

32. MARIN-GREZ, M., CARRETERO, O.A.: The relationship between urinary kallikrein and natriuresis. In: Kininogenases (Kallikrein). Haberland, G.L., Rohen, J.W. (eds.), Stuttgart: F.K. Schattauer, 113-122 (1973)

33. MARIN-GREZ, M.: The influence of antibodies against bradykinin on isotonic saline diuresis in the rat.
Pflüger's Arch. 350, 231-239 (1974)

34. MATTHEWS, R.W.: The effects of automatic stimulation upon the rat submandibular gland.
Arch. Oral. Biol. 19, 989-994 (1974)

35. Mc CAA, R.E., HALL, J.E., Mc CAA, C.S.: The effect of angiontensin - I-converting - enzyme - inhibitor on arterial blood pressure and urinary sodium excretion. Role of the renal renin-angiotensin and kallikrein-kinin-system.
Circ. Res. 43 (Suppl. I) 132-139 (1978)

36. Mc GRATH, B.P., LEDINGHAM, J.G.G., BENEDICT, C.R.: Catecholamines in pripheral venous plasma in patients on chronic haemodialysis.
Clin. Sci. Mol. Med. 55, 89-96 (1978)

37. MILAS, J.A., LEVY, S.B., HOLLE, R., FRIGON, R.P., STONE, R.A.: Urinary kallikrein (UKa): Relationship to hypertension in renal parenchymal disease (RPD).
Clin. Res. 26, 366 A (1978)

38. MILLS, I.H., Mc FARLANE, N.A.A., WARD, P.E., OBIKA, L.F.O.: The renal kallikrein-kinin system and the regulation of salt and water excretion.
Fed. Proc. 35, 181-188 (1976)

39. MIYASHITA, A.: Urinary kallikrein determination and its physical role in human kidney.
Jap. J. Urol. 62, 507-518 (1971)

40. MROCZEK, W.J., DAVIDOV, M.E., FINNERTY, F.A. jr.: Prolonged Treatment with clonidine: Comparitive antihypertensive effects alone and with a diuretic agent.
Am. J. Cardiol. 30, 536 (1972)

41. MROCZEK, W.J., FOTIN, S., DAVIDOV, M.E.: Prazosin in hypertension: A double-blind evaluation with methyldopa and placebo.
Curr. Ther. Res. 16, 769 (1974)

42. MURTHY, V.S., WALDRON, T.L., GOLDBERG, M.E.: The mechanism of bradykinin potentiation after inhibition of angiotensin-converting-enzyme by SQ 14,225 in conscious rabbits.
Circ. Res. 43 (Suppl.I), 140-145 (1978)

43. NASJLETTI, A., COLINA-CHOURIO, J., Mc GIFF, J.C.: Disappearence of bradykinin in the renal circulation of dogs: Effects of kininase inhibition.
Circ. Res. 37, 59-65 (1975)

44. NIELSEN, Ch.K., ARRIGONI-MARTELLI, E.: Effects on rat urinary kallikrein excretion of bumetanide, bendroflumethiazide and hydralazine.
Acta pharmol. et toxicol. 40, 267-272 (1977)

45. OLSEN, U.B.: Prostaglandin/Kinin activity related to changed renal compliance after bumetanide in dogs.
Acta pharmacol. et toxicol. 40, 433-438 (1977)

46. ORSTAVIK, T.B., NUSTAD, K., BRANDTZAEG, P., PIERCE, J.V.: Cellular origin of urinary kallikreins.
J. Histochem. Cytochem. 24, 1037-1039 (1976)

47. ORSTAVIK, T.B., GAUTVIK, K.M.: Regulation of salivary kallikrein secretion in the rat submandibular gland.
Acta physiol. scand. 100, 33-44 (1977)

48. ORSTAVIK, T.B.: The distribution and secretion of kallikrein in some exocrine organs of the rat.
Acta physiol. scand. 104, 431-442 (1978)

49. PHILIPP, Th., DISTLER, A., CORDIS, U.: Sympathetic nervous system and blood pressure control in essential hypertension.
Lancet 1978/II, 959-963

50. PISANO, J.J., CORTHORN, J., YATES, K., PIERCE, J.V.: The kallikrein-kinin-system in the kidney.
Contr. Nephrol. 12, 116-125 (1978)

51. REID, J.L., ZIVIN, J.A., KOPIN, I.J.: Central and peripheral adrenergic mechanisms in the development of desoxycorticosterone-saline hypertension in rats.
Circ. Res. 37, 569-579 (1975)

52. ROBLERO, J., CROXATTO, H., GARCIA, R., CORTHORN, J., DE VITO, E.: Kallikrein-like activity in perfusates and urine of isolated rat kidneys.
Am. J. Physiol. 231, 1381-1389 (1976)

53. RÖCKEL, A.: Diuretic effects of Bay g 2821 in patients with advanced renal failure.
Curr. Med. Res. Opin. 8, 574-579 (1977)

54. RÖCKEL, A., ZENGLEIN, H., PREISSLER, A., VÖLKER, J., HEIN, G., HEIDLAND, A.: Pharmacological influences on rat parotid kallikrein secretion.
Kidney International in press.

55. SCICLI, A.G., OZA, N.B., CARRETERO, O.A.: Distribution of kallikrein in the kidney.
Physiologist 17, 327 (1974)

56. SCHMID, G., HEMPEL, K., FRICKE, L., WERNZE, H., HEIDLAND, A.: Cyclic AMP content of human parotid saliva in arterial hypertension and its correlation with plasma renin activity. In: Renal Insufficiency, A. Heidland, H. Hennemann, J. Kult, ed., pp. 32-36, Stuttgart: Thieme 1976

57. SCHMID, G., RÖCKEL, A., HEIDLAND, A.: BAEE-esterase (kallikrein-like) activity in parotid saliva of normal rats and rats with various forms of experimental hypertension (genuine, reno-vascular, and DOCA-salt hypertension).
Europ. J. Pharmacol. in press.

58. STEIN, J.H., CONGBALAY, R.C., KARSH, D.L., OSGOOD, R.W., FERRIS, T.F.: The effect of bradykinin in proximal tubular sodium reabsorbtion in the dog: Evidence for functional nephron heterogeneity.
J. Clin. Invest. 51, 1709-1721 (1972)

59. WEBSTER, M.E., GILMORE, J.P.: Influence of kallidin-10 on renal function.
Am. J. Physiol. 206, 714-718 (1964)

60. WERLE, E., KORSTEN, H.: Der Kallikreingehalt des Harns des Speichels und des Blutes bei Gesunden und Kranken.
Z. Ges. Exp. Med. 103, 153 (1938)

61. WILLIS, L.R., LUNDENS, J.H., HOOK, J.B., WILLIAMSON, H.E.: Mechanism of natriuretic action of bradykinin.
Am. J. Physiol. 217, 1-5 (1969)

62. WISCHNIK, A.: Mediscript, Ökologisches Stoffgebiet.
Mediscript-Verlag München S. 161

63. WONG, P.Y., TALAMO, R.C., WILLIAMS, G.H., COLEMAN, R.W.: Response of the kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems to saline infusion and upright posture.
J. Clin. Invest. 55, 691-698 (1975)

64. WOTMAN, St., MANDEL, I.D., GREENBAUM, K.: Studies on human salivary kallikrein.
Biochem. Pharmacol. 18, 1261-1264 (1969)

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. A. Heidland, danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. A. Röckel gebührt mein besonderer Dank für die beständige Führung und Anleitung bei der Bearbeitung.

Herrn Prof. Dr. med. K. Kochsiek, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, bin ich für die Übernahme des Korreferates zu Dank verbunden.

Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. U. Peiper für das wohlwollende Interesse, das er für meine Arbeit während der Prüfung gezeigt hat.

Frau Dr. rer. nat. Haubitz danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Mein Dank gilt weiterhin den Fräulein A. Brandt und M. Körner für die Hilfe bei der Analytik.

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 2.2.1952 als zweites Kind der Eheleute Georg und Daniele Stürmer, geb. Wallrapp, in Würzburg geboren.

Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Volksschule und im Anschluß daran das Siebold-Realgymnasium-Würzburg, an dem ich 1971 mein Abitur ablegte.

Nach dem Wehrdienst studierte ich drei Semester Chemie an der Universität Würzburg, bis ich im Wintersemester 1974/75 meine Zulassung für das Medizinstudium an der gleichen Universität erhielt.

Das dritte medizinische Staatsexamen beendete ich im Mai 1981.

Georg-Johannes Stürmer

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80